

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

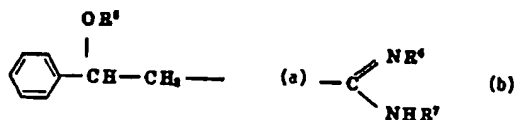
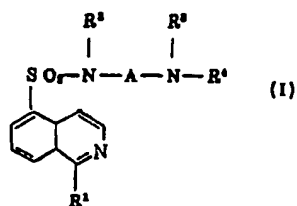


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/47, 31/495, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/05290
(21) 国際出願番号 POT/JP93/01209		(43) 国際公開日 1994年3月17日 (17.03.1994)
(22) 国際出願日 1993年8月27日 (27. 08. 93)		添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平4/235841 1992年9月3日 (03. 09. 92) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 瀬戸 実 (SETO, Minoru) (JP/JP) 〒882 宮崎県延岡市緑ヶ丘2-4-9-203 Miyazaki, (JP) 佐藤多恵 (SATO, Tae) (JP/JP) 〒882 宮崎県延岡市昭和町2-2201 昭和第2団地2-44 Miyazaki, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 片桐光治 (KATAGIRI, Mitsuji) 〒107 東京都港区赤坂4丁目3番1号 共同ビル赤坂312号 Tokyo, (JP)		
(81) 指定国 CA, FI, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		

(54) Title : PLATELET AGGREGATION INHIBITOR

(54) 発明の名称 血小板凝集阻害剤



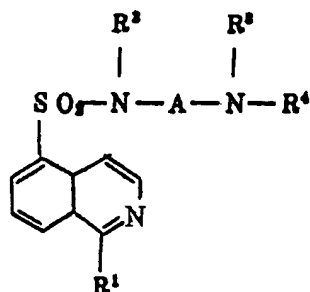
(57) Abstract

A platelet aggregation inhibitor containing an isoquinolinesulfonamide derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, wherein R^1 represents H, Cl or OH; A, R^2 , R^3 and R^4 represent each a substituent selected dependent on R^1 , among which A represents C_1 - C_6 alkylene which may be substituted by alkyl, cinnamyl, phenyl or benzyl, R^2 and R^3 represent each independently H, C_1 - C_6 alkyl, C_6 or lower cycloalkyl, cinnamyl, phenyl or benzyl, or alternatively R^2 and R^3 may be combined together to represent alkylene, and R^4 represents H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, benzyl, benzoyl, cinnamyl, cinnamoyl, furoyl, (a) or (b), or alternatively R^4 may be combined with R^3 to represent a carbon chain in which an oxygen atom may be interposed; R^5 represents C_1 - C_6 alkyl; and R^6 and R^7 are each selected dependent on R^1 to represent H or CH_3 , or alternatively R^6 and R^7 may be combined together to represent C_2 - C_4 alkylene.

Best Available Copy

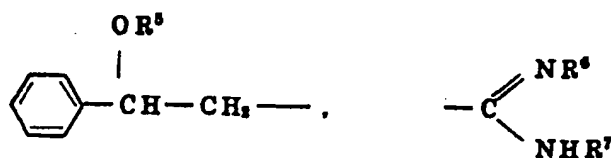
(57) 要約

本発明は、下記式で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体又は、その塩を含有する血小板凝集阻害剤に関する。



[式中、 R^1 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ 、 OH ； A 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は R^1 に従属して選択される置換分であって、 A は、アルキル、シンナミル、フェニル、ベンジルにより

置換されることがある $C_2 \sim C_6$ アルキレン； R^2 及び R^3 は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_6 以下シクロアルキル、シンナミル、フェニル、ベンジル、一緒になってアルキルにより置換されることがあるアルキレン； R^4 は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、ベンゾイル、シンナミル、シンナモイル、フロイル、



R^5 と一緒になって酸素原子を介することがある鎖； R^5 は $C_1 \sim C_6$ アルキル； R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、 R^1 に従属して選択され、 H 、 CH_3 、一緒になって $C_2 \sim C_6$ アルキレンを表わす。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国

CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド

PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明 細 書

血小板凝集阻害剤

技術分野

本発明は、イソキノリンスルホンアミド誘導体の新規な用途に関する。更に詳細には、特定のイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を活性成分として含有する血小板凝集阻害剤に関する。

本発明の血小板凝集阻害剤は、血管を構成する基本的物質（細胞、内膜など）の変化（例えば、動脈硬化などによる血管の閉塞、血管手術による血管のダメージ）によって誘起される血小板凝集によって起きる各種疾病の患者に投与すると、患者の血小板凝集を阻害することができ、上記各種疾病の予防及び治療に有効である。従って、本発明の血小板凝集阻害剤は、慢性動脈閉塞症に起因する末端組織の潰瘍あるいは冷感等の虚血性諸症状、血管手術および血液体外循環に伴う血栓症、静脈血栓症、四肢末端血栓症、肺血栓塞栓症などの予防及び治療などに有用である。

背景技術

従来、或るイソキノリンスルホンアミド誘導体が、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳保護作用を示し、血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療剤、血圧降下剤、脳心血管系の血栓症の予防及び治療剤、脳機能改善剤として有用な物質であることは既に知られている。

これらについては、例えば、特開昭57-156463号公報、USP 4, 456, 757、特開昭57-200366号公報、USP 4, 560, 755、特開昭58-121278号公報及び特開昭58-121279号公報、USP 4, 525, 589、特開昭60-81168号公報（対応USP 4, 634, 770）；特開平2-256617号公報、J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 241, 1033 (1987)；Br. J. Pharmacol., Vol. 98, 1091 (1989)；血管 (blood vessel), Vol. 13, 199 (1990)；Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol., Vol. 12, 443 (1990)；Br. J. Pharmacol., Vol. 103, 1935 (1991)；J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 259, 738 (1991)；Eur. J. Pharmacol., Vol. 195, 267 (1991)；Eur. J. Pharmacol. Vol. 209, 39 (1991)；Acta Neurochir., Vol. 110, 185 (1991)；J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 231, 141 (1984)；J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 233, 454 (1985)などを参照することができる。

更に、より具体的には、例えば、1-（5-イソキノリン

スルホニル) ホモピペラジンや 1 - (1 - ヒドロキシ - 5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジンなどのイソキノリンスルホンアミド誘導体が、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用や脳保護作用などを有していることが報告されている [特開昭 61 - 1526585 号公報及び特開昭 61 - 227581 号公報 (対応 USP 4, 678, 783) を参照]。

また、N - (2 - グアニジノエチル) - 5 - イソキノリンスルホンアミドなどのイソキノリンスルホンアミド誘導体が、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用を有していることが報告されている [特開昭 59 - 93054 号公報 (対応 USP 4, 634, 770) を参照]。

なお、或る特定のイソキノリンスルホンアミド誘導体について、上記 USP 4, 634, 770 には、ウサギ摘出上腸間膜動脈に対する作用、イヌ大腿動脈および椎骨動脈血流量に対する増加作用の実施例が開示され、また上記 USP 4, 678, 783 には、ウサギ摘出上腸間膜動脈に対する作用、イヌ大腿動脈および椎骨動脈血流量に対する増加作用、自然発症高血圧ラットの血圧に対する作用の実施例が開示されている。これらの開示から、イソキノリンスルホンアミド誘導体が血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用などの諸作用を有することが分る。

しかしながら、イソキノリンスルホンアミド誘導体に関す

る上記諸報告は、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用、脳保護作用に関するものであって、血小板凝集阻害作用を教示または示唆する報告は全くなされていない。

本発明者らは、イソキノリンスルホンアミド誘導体の新しい用途について種々の研究の結果、意外にも、或る特定のイソキノリンスルホン誘導体が、血小板凝集阻害活性を有していて、その活性によって、血管を構成する基本的物質（細胞、内膜など）の変化（例えば、動脈硬化などによる血管の閉塞、或いは血管手術による血管のダメージ）による慢性動脈閉塞症に起因する動脈の末端組織の潰瘍あるいは冷感等の虚血性諸症状、血管手術および血液体外循環に伴う血栓症、静脈血栓症、四肢末端血栓症、肺血栓塞栓症などの各種疾病の予防及び治療に有効であることを知見した。

更に詳細に述べれば、ヒト血小板多血漿にアデノシンニリン酸および9、11-ジオキシ-9 α 、11 α -メタノエボキシ-プロスタグランジンを添加すると血小板凝集が誘発されるが、これにイソキノリンスルホンアミド誘導体を添加しておくと、血小板凝集が顕著に抑制されることが意外にも知見された。また、ラットにアデノシンニリン酸を投与すると血小板凝集が誘発されるが、これにイソキノリンスルホンアミド誘導体を添加しておくと、血小板凝集が顕著に抑制されることが意外にも知見された。

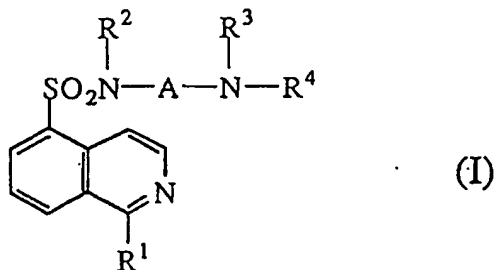
このように、イソキノリンスルホンアミド誘導体が脳心血

管系の血栓症の予防及び治療に有効であることは既に知られているが、これは該誘導体の血管拡張作用による効果であって、上記したように、イソキノリンスルホンアミド誘導体が、血小板凝集阻害活性を有していて、血管を構成する基本的物質(細胞、内膜など)の変化に起因する諸疾病の予防及び治療に効果を奏することの知見は、全く意外な驚くべきことである。

本発明はこれらの知見に基づいてなされたものである。

従って、本発明の目的は、臨床応用可能で安全性が高い新規な血小板凝集阻害剤を提供することにある。

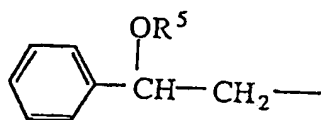
本発明によれば、式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体または薬学上許容されるその酸付加塩の有効量を含有してなる、血小板凝集阻害剤が提供される。



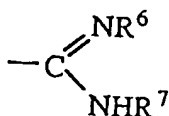
式(I)において、R¹は水素原子、塩素原子または水酸基を示し、

R¹が水素原子のときは、Aは炭素数2ないし6個のアル

キレン基であって、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、シンナミル基、フェニル基またはベンジル基で置換されていてもよい； R^2 は水素原子または炭素数6個以下のシクロアルキル基であり； R^3 は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、シンナミル基、フェニル基またはベンジル基であり； R^4 は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、式



(式中、 R^6 は炭素数1ないし6個の直鎖または分枝のアルキル基)で表わされる基、または式

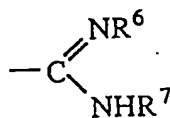


(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基、または R^6 及び R^7 は互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基を形成する)で表わされるアミノ基；

あるいは、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して炭素数4個以下のアルキレン基を形成し、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、フェニル基またはベンゾイル基で置換されてもよい；

あるいは、 R^3 及び R^4 は直接または酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに5～6員数を有する複素環を形成する；

R^1 が塩素原子または水酸基のときは、Aは炭素数2ないし6個のアルキレン基であって、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし6個のアルキル基に置換されてもよい； R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、炭素数6個以下のシクロアルキル基を表わし、または、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合してエチレン基もしくはトリメチレン基を形成し、これらのエチレン基もしくはトリメチレン基は炭素に結合した少なくとも1個の水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよい； R^4 は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基、または式



(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基を表わす)で表わされるアミノ基である。

又、本発明によれば、心筋疾患及び／又は心筋細胞障害の患者又はその恐れのある生体に、式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体又はその酸付加塩の有効量を投与することを包含する心筋疾患及び／又は心筋細胞障害を治療又は予防する方法が提供される。

式(I)において、 R^1 としては、水素原子、水酸基が好ましい。 R^1 が水素原子のときは、Aはエチレン基またはトリメチレン基であり、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して、Aがエチレン基の時にはトリメチレン基、Aがトリメチレン基の時にはエチレン基を形成し、 R^4 は水素であることが好ましい。

また、 R^1 が水酸基のときは、Aはエチレン基またはトリメチレン基であり、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して、Aがエチレン基の時にはトリメチレン基、Aがトリメチレン基の時にはエチレン基を形成し、 R^4 は水素であることが好ましい。

本発明において、式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体の好ましい具体例として、次の化合物を挙げることができる。

(1) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン

(2) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 2 - メチルホモピペラジン

(3) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - メチルホモピペラジン

(4) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 6 - メチルホモピペラジン

(5) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 2, 3 - ジメチルホモピペラジン

(6) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3, 3 - ジメチルホモピペラジン

(7) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - エチルホモピペラジン

(8) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - プロピルホモピペラジン

(9) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - イソブチルホモピペラジン

(10) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - フェニルホモピペラジン

(11) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - ベンジルホモピペラジン

(12) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 6 - エチルホモピペラジン

(13) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 6 - プロピ

ルホモピペラジン

(14) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ブチル
ホモピペラジン

(15) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ペンチ
ルホモピペラジン

(16) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシ
ルホモピペラジン

(17) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-フェニ
ルホモピペラジン

(18) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジ
ルホモピペラジン

(19) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-メチル
ホモピペラジン

(20) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-エチル
ホモピペラジン

(21) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-プロピ
ルホモピペラジン

(22) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブチル
ホモピペラジン

(23) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ヘキシ
ルホモピペラジン

(24) N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソ
キノリンスルホンアミド

(25) N-(4-アミノブチル)-1-クロル-5-イソ
キノリンスルホンアミド

(26) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-クロ
ル-5-イソキノリンスルホンアミド

(27) N-(2-アミノ-1-メチルペンチル)-1-クロ
ル-5-イソキノリンスルホンアミド

(28) N-(3-アミノ-2-メチルブチル)-1-クロ
ル-5-イソキノリンスルホンアミド

(29) N-(3-ジ-n-ブチルアミノプロピル)-1-
クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(30) N-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノエチ
ル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(31) N-(2-グアニジノエチル)-1-クロル-5-
イソキノリンスルホンアミド

(32) N-(4-グアニジノブチル)-1-クロル-5-
イソキノリンスルホンアミド

(33) N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-
クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(34) N-(1-グアニジノメチルペンチル)-1-クロ
ル-5-イソキノリンスルホンアミド

(35) N-(2-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-
クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(36) N-(3-グアニジノ-2-メチルプロピル)-1

ークロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(37) N-(4-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-
クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(38) 2-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリン
スルホニル) ピペラジン

(39) 2-エチル-4-(1-クロル-5-イソキノリン
スルホニル) ピペラジン

(40) 2-イソブチル-4-(1-クロル-5-イソキノ
リンスルホニル) ピペラジン

(41) 2,5-ジメチル-4-(1-クロル-5-イソキノ
リンスルホニル) ピペラジン

(42) 1-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリン
スルホニル) ピペラジン

(43) 1-アミジノ-4-(1-クロル-5-イソキノリ
ンスルホニル) ピペラジン

(44) 1-アミジノ-4-(1-クロル-5-イソキノリ
ンスルホニル) ホモピペラジン

(45) 1-アミジノ-3-メチル-4-(1-クロル-5
-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(46) 1-アミジノ-2,5-ジメチル-4-(1-クロ
ル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(47) N-(2-アミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-
イソキノリンスルホンアミド

(48) N-(4-アミノブチル)-1-ヒドロキシ-5-
イソキノリンスルホンアミド

(49) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-ヒド
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(50) N-(2-アミノ-1-メチルヘブチル)-1-ヒ
ドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(51) N-(3-アミノ-2-メチルブチル)-1-ヒド
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(52) N-[3-(N、N-ジブチルアミノ)プロピル]
-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(53) N-[2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミ
ノ)エチル]-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン
アミド

(54) N-(2-グアニジノエチル)-1-ヒドロキシ-
5-イソキノリンスルホンアミド

(55) N-(4-グアニジノブチル)-1-ヒドロキシ-
5-イソキノリンスルホンアミド

(56) N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-
ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(57) N-(1-グアニジノメチルペンチル)-1-ヒド
ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(58) N-(2-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-
ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(59) N-(3-グアニジノ-2-メチルプロピル)-1-
-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(60) N-(4-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-
-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(61) 2-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノ
リンスルホニル)ピペラジン

(62) 2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノ
リンスルホニル)ピペラジン

(63) 2-イソブチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソ
キノリンスルホニル)ピペラジン

(64) 2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イ
ソキノリンスルホニル)ピペラジン

(65) 1-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノ
リンスルホニル)ピペラジン

(66) 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキ
ノリンスルホニル)ピペラジン

(67) 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキ
ノリンスルホニル)ホモピペラジン

(68) 1-アミジノ-3-メチル-4-(1-ヒドロキシ
-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(69) 1-アミジノ-2,5-ジメチル-4-(1-ヒド
ロキシ-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(70) N-(2-メチルアミノエチル)-1-クロル-5

ーイソキノリンスルホンアミド

(71) N-(2-エチルアミノエチル)-1-クロル-5

ーイソキノリンスルホンアミド

(72) N-(2-プロピルアミノエチル)-1-クロル-

5-イソキノリンスルホンアミド

(73) N-(2-ブチルアミノエチル)-1-クロル-5

ーイソキノリンスルホンアミド

(74) N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-クロル-

5-イソキノリンスルホンアミド

(75) 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)

ピペラジン

(76) 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)

ホモピペラジン

(77) N-(2-メチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ

-5-イソキノリンスルホンアミド

(78) N-(2-エチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ

-5-イソキノリンスルホンアミド

(79) N-(2-プロピルアミノエチル)-1-ヒドロキ

シ-5-イソキノリンスルホンアミド

(80) N-(2-ブチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ

-5-イソキノリンスルホンアミド

(81) N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-ヒドロキ

シ-5-イソキノリンスルホンアミド

(82) 1 - (1 - ヒドロキシ - 5 - イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(83) 1 - (1 - ヒドロキシ - 5 - イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

(84) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 4 - メチル
ピペラジン

(85) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 4 - n - ヘ
キシルピペラジン

(86) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 4 - シンナ
ミルピペラジン

(87) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) ピペラジン

(88) N - (2 - アミノエチル) - 5 - イソキノリンスル
ホンアミド

(89) N - (4 - アミノブチル) - 5 - イソキノリンスル
ホンアミド

(90) N - (3 - ジ - n - ブチルアミノプロピル) - 5 -
イソキノリンスルホンアミド

(91) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - メチル
ピペラジン

(92) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 3 - イソブ
チルピペラジン

(93) 1 - (5 - イソキノリンスルホニル) - 2, 5 - ジ
メチルピペラジン

(94) N-(3-グアニジノ-2-フェニルプロピル)-
5-イソキノリンスルホンアミド

(95) N-(6-グアニジノ-1-メチルヘプチル)-5
-イソキノリンスルホンアミド

(96) 2-[2-(5-イソキノリンスルホンアミド)エ
チルアミノ]-2-イミダゾリン

(97) 2-アミジノ-1-(5-イソキノリンスルホニル)
ピペラジン

(98) 4-アミジノ-2、5-ジメチル-1-(5-イソ
キノリンスルホニル)ピペラジン

(99) 4-アミジノ-1-(5-イソキノリンスルホニル)
ホモピペラジン

(100) 4-(N¹、N²-ジメチルアミジノ)-1-(5
-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(101) 4-アミジノ-3-ブチル-1-(5-イソキノ
リンスルホニル)ピペラジン

(102) 4-ヘキシル-1-(5-イソキノリンスルホニ
ル)エチレンジアミン

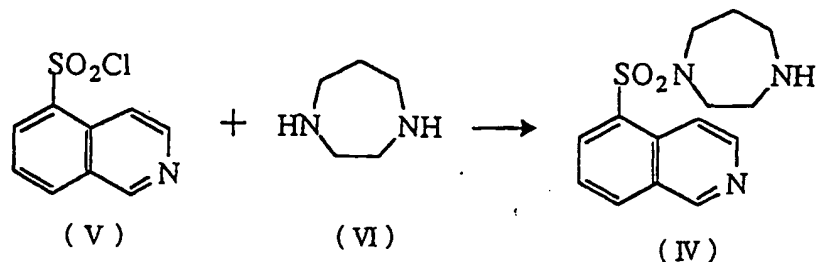
(103) N-(4-グアニジノブチル)-5-イソキノリ
ンスルホンアミド

(104) N-(2-グアニジノエチル)-5-イソキノリ
ンスルホンアミド

本発明の血小板凝集阻害剤の活性成分としてのイソキノリンスルホンアミド誘導体は、式（I）で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体の酸付加塩も含む。この塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸の塩、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

本発明において、式（I）で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体を製造する方法は、臨界的でなく、種々の方法で製造することができ、具体的な製造の例については、例えば、特開昭61-1526585号公報及び特開昭61-227581号公報（対応USP 4, 678, 783）、特開昭57-156463号公報、USP 4, 456, 757、特開昭57-200366号公報、USP 4, 560, 755、特開昭58-121278号公報及び特開昭58-121279号公報、USP 4, 525, 589、特開昭59-93054号及び特開昭60-81168号公報（対応USP 4, 634, 770）などに開示されている方法を参照することができる。

たとえば、式（IV）で表わされる1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは、次の反応式に従い、式（V）で表わされる5-イソキノリンスルホン酸クロリドを式（VI）で表わされるホモピペラジンと反応させて得ることができる。



この方法は、USP 4,676,783に記載された方法に従って行なうことができる。

また、イソキノリンスルホンアミド誘導体酸付加塩は、上記イソキノリンスルホンアミド誘導体生成物に無機酸または有機酸を作用させることにより容易に製造することができる。また逆に、製造された化合物が元々酸付加塩であって、遊離体の形で目的化合物が望まれる場合には、アルカリで処理することにより容易に遊離体とすることができる。

本発明による血小板凝集阻害剤の活性成分である式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩は、単独で投与してもよいし、あるいは薬学上許容される担体、希釈剤または賦形剤との組成物として投与してもよい。その組成物における成分比は、投与経路や投与計画等によって適宜決定することができる。

また、式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体は、患者の症状に応じて他薬と併合して用いてもよい。

式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、

液剤、エリキシル剤等の形態で、また、非経口投与の場合は、注射剤、坐剤、軟膏剤または点鼻剤等の形態で用いることができる。

経口投与に用いられる固体担体としては、たとえば、乳糖、白糖、マンニトール等の少糖類；コーン、馬鈴薯等の澱粉類、結晶セルロース、リン酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩またはカルシウム塩；ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；タルク；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等の化工澱粉；ゼラチン、寒天、ガム、アルギン酸ナトリウム；ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

カプセル、錠剤、顆粒、粉末の場合には、活性成分としてのイソキノリンスルホンアミド誘導体を一般に1～80重量％、好ましくは1～60重量％含むように製剤される。

また、経口投与が液剤の場合には、0.01～20重量％の活性成分を含む溶液やシロップ剤を用いるのが好ましく、この場合、担体としては水、エタノールに加えて、芳香剤や甘味料などを加えるのが望ましい。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合には、活性成分としての式（I）で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体は、溶液を等張にするために食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。

注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リドカイン溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液（静脈内注射用）等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01～20重量%、好ましくは0.1～10重量%の活性成分としてのイソキノリンスルホンアミド誘導体を含むようにすることが好ましい。

坐剤や軟膏剤（経皮剤）として投与する場合は、活性成分としてのイソキノリンスルホンアミド誘導体を1～80重量%含有する製剤とするのが好ましく、その担体としては、ワセリン、パラフィン、密ロウ、ラノリン、カカオ脂等の動植物油脂；マクロゴール、ウィテップゾール等の合成油脂；乳化剤；保存剤；吸収促進剤などを加えることができる。

経鼻的投与を行なう場合は、活性成分をすでに述べた液剤に用いられる担体とともに乳化剤やその他の促進剤と処方することができる。

式（I）で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体の投与量は、患者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等によって変わるが、一般に0.01～40mg/kg（体重）・日である。特に、経口投与の場合には、0.02～40mg/kg（体重）・日が好ましく、非経口投与の場合には、0.01～20mg/kg（体重）・日が好ましい。また、その投与回数は、1日1回または数回に分割して投与さ

れる。静脈内投与の場合は、式（I）で表わされるイソキノリンスルホニル誘導体を含む注射液を、例えば、1回に30分から60分かけて投与することができる。

本発明の血小板凝集阻害剤は、以下の実施例に示す通り、血小板凝集を確実に阻害できるものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

実施例 1

ヒト血小板凝集反応に対する抑制効果

注射器の注射筒に予め3.8%クエン酸ナトリウム1/10容（採血する血液体積の10%容量）を添加してヒト静脈より採血した血液を1000回転15分間遠心分離し、血小板多血漿（Plate-Rich Plasma、以下「PRP」と称す）を調製した。次に、血小板凝集計のキュベットにPRP200 μ lおよび純水に溶かした被験化合物25 μ lを加えて混和し、37℃、3分間インキュベートした。その後、攪拌しながら血小板凝集誘起物質としてアデノシン二リン酸（ADP）溶液（終濃度10 μ M）および9,11-ジオキシー-9 α ,11 α -メタノエポキシ-プロスタグランジンF2 α （U-46619）溶液（終濃度25 μ M）25 μ lを添加し、血小板凝集に伴う透過度の変化を測定した。被験化合物の濃度を

第1表に示すように種々変えて測定を行い、本測定系で血小板凝集を50%阻害する化合物の濃度、 IC_{50} 値を求めた。結果を第1表に示す。

第1表

被験化合物	IC_{50} (μM)
化合物(1)塩酸塩	20
化合物(83)塩酸塩	30

第1表に示すとおり、化合物(1)及び化合物(83)はADPによる血小板凝集を抑制していることが認められた。式(I)で表わされる化合物が血小板凝集阻害剤として有効である事が確認された。

実施例2

マウス急性肺血栓塞栓に対する効果

被験化合物を、前日より絶食させたd d yマウス(雄, 5週齢)20匹に経口投与した後、15分間おいて血小板凝集誘起物質すなわちアデノシン二リン酸(ADP)溶液(註1)を尾静脈内より投与して急性肺血栓塞栓を惹起せしめた。そして、ADP溶液投与後10分以内の死亡数を観察し、ちょうど対照群(註2)の死亡率に対し50%の抑制を示す化合

物の濃度 IC_{50} 値を求めた。結果を第2表に示す。

第2表

被験化合物	IC_{50} (mg/kg(体重))
化合物(1) 塩酸塩	30
化合物(83) 塩酸塩	30

註1) * : ADP溶液は400mg/10ml(生理食塩水)/kg(体重)を投与した。

註2) * : 対照群に於ける死亡率が80%になるように、ADP溶液の濃度および投与量を設定した。

第2表に示す通り、化合物(1)及び化合物(83)はマウス急性肺血栓塞栓モデルの死亡率を顕著に軽減することが認められた。

式(I)で表わされる化合物が血管を構成する基本的物質の変化によって誘起される血小板凝集によって起きる各種疾病の予防及び治療に有用な薬剤であることが確認された。

実施例3

被験化合物を純水に溶解し、S1c:ICR系5週齢の雄マウスに経口単回投与し、マウスの死亡率が50%となる被験化合物量から LD_{50} 値を求めた。結果を第3表に示す。

第3表

被験化合物	LD ₅₀ 値 (mg/kg(体重))
化合物(1)塩酸塩	300
化合物(83)塩酸塩	300

第3表に示す通り、式(I)に示す化合物は、薬理効果発現量とLD₅₀の値に10倍の開きがあり、該化合物の安全性が確認された。

実施例4

製剤化例

(1)錠剤

以下の成分を含む錠剤を既知の方法により調製する。

成分	調製例
化合物(1)塩酸塩	30mg
結晶セルロース	40mg
乳糖	103mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5mg
計 180mg	

(2) 無菌注射剤

以下の成分を蒸留水に溶解し、その後、蒸留水を添加し必要な最終容量にする。得られた溶液を2 mℓずつ所定数のアンプルに密封し、加熱殺菌する。アンプル1本の組成は次の通りである。

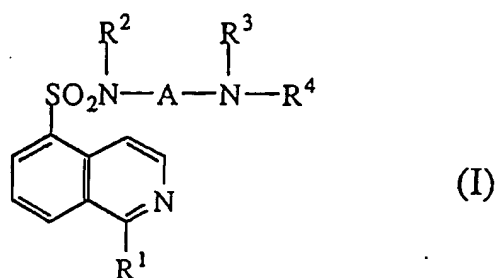
<u>成分</u>	<u>調製例</u>
化合物(1) 塩酸塩	50 m g
塩化ナトリウム	16 m g
蒸留水	全容積が2 mℓ になる量

産業上の利用可能性

特定のイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩の有効量を含有してなる本発明の血小板凝集阻害剤は、血管を構成する基本的物質（細胞、内膜など）の変化によって誘起される血小板凝集によって起きる各種疾病、例えば、慢性動脈閉塞症に起因する末端組織の潰瘍あるいは冷感等の虚血性諸症状、血管手術および血液体外循環に伴う血栓症、静脈血栓症、四肢末端血栓症、肺血栓塞栓症などの予防及び治療に有用である。

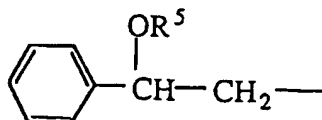
請求の範囲

1. 式 (I) で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体または薬学上許容されるその酸付加塩の有効量を含有してなる、血小板凝集阻害剤。

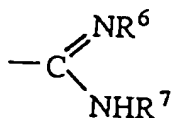


式 (I) において、 R^1 は水素原子、塩素原子または水酸基を示し、

R^1 が水素原子のときは、 A は炭素数 2 ないし 6 個のアルキレン基であって、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも 1 個の水素が炭素数 1 ないし 10 個のアルキル基、シンナミル基、フェニル基またはベンジル基で置換されていてもよい； R^2 は水素原子または炭素数 6 個以下のシクロアルキル基であり； R^3 は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、シンナミル基、フェニル基またはベンジル基であり； R^4 は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、式



(式中、 R^6 は炭素数1ないし6個の直鎖または分枝のアルキル基)で表わされる基、または式



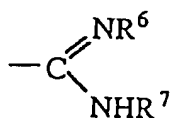
(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基、または R^6 及び R^7 は互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基を形成する)で表わされるアミノ基；

あるいは、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して炭素数4個以下のアルキレン基を形成し、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、フェニル基またはベンゾイル基で置換されてもよい；

あるいは、 R^3 及び R^4 は直接または酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに5～6員数を有する複素環を形成する；

R^1 が塩素原子または水酸基のときは、Aは炭素数2ないし6個のアルキレン基であって、このアルキレン基は無置換

または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし6個のアルキル基に置換されてもよい； R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、炭素数6個以下のシクロアルキル基を表わし、または、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合してエチレン基もしくはトリメチレン基を形成し、これらのエチレン基もしくはトリメチレン基は炭素に結合した少なくとも1個の水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよい； R^4 は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基、または式



(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基を表わす)で表わされるアミノ基である。

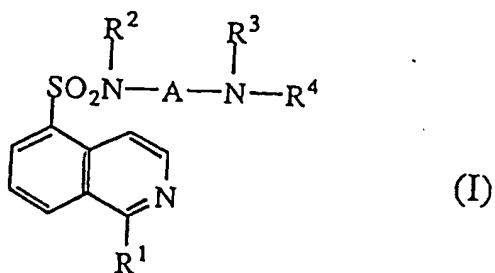
2. 式(I)において、 R^1 は水素原子であり、Aはエチレン基またはトリメチレン基であり、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して、Aがエチレン基の時にはトリメチレン基、Aがトリメチレン基の時にはエチレン基を形成し、 R^4 は水素である請求項1に記載の血小板凝集阻害剤。

3. 式(I)において、 R^1 は水酸基であり、Aはエチレン基またはトリメチレン基であり、 R^2 及び R^3 は互いに直接結

合して、Aがエチレン基の時にはトリメチレン基、Aがトリメチレン基の時にはエチレン基を形成し、R⁴は水素である請求項1に記載の血小板凝集阻害剤。

4. 式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体または薬学上許容されるその酸付加塩の有効量、および薬学上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含有してなる組成物である請求項1ないし3のいずれかに記載の血小板凝集阻害剤。

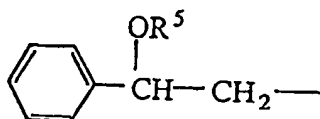
5. 式(I)で表わされるイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩の有効量を生体に投与することにより血小板凝集を阻害する方法。



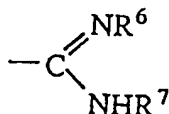
式(I)において、R¹は水素原子、塩素原子または水酸基を示し、

R¹が水素原子のときは、Aは炭素数2ないし6個のアルキレン基であって、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、シンナミル基、フェニル基またはベンジル基で置

換されていてもよい； R^2 は水素原子または炭素数6個以下のシクロアルキル基であり； R^3 は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、シンナミル基、フェニル基またはベンジル基であり； R^4 は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、式



(式中、 R^5 は炭素数1ないし6個の直鎖または分枝のアルキル基)で表わされる基、または式



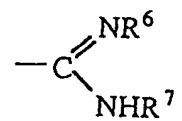
(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基、または R^6 及び R^7 は互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基を形成する)で表わされるアミノ基；

あるいは、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して炭素数4個以下のアルキレン基を形成し、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし1

0個のアルキル基、フェニル基またはベンゾイル基で置換されてもよい；

あるいは、 R^3 及び R^4 は直接または酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに5～6員数を有する複素環を形成する；

R^1 が塩素原子または水酸基のときは、Aは炭素数2ないし6個のアルキレン基であって、このアルキレン基は無置換または炭素に結合する少なくとも1個の水素が炭素数1ないし6個のアルキル基に置換されてもよい； R^2 及び R^3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは分枝のアルキル基、炭素数6個以下のシクロアルキル基を表わし、または、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合してエチレン基もしくはトリメチレン基を形成し、これらのエチレン基もしくはトリメチレン基は炭素に結合した少なくとも1個の水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよい； R^4 は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基、または式



(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基を表わす)で表わされるアミノ基である。

6. 式 (I) において、 R^1 は水素原子であり、A はエチレン基またはトリメチレン基であり、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して、A がエチレン基の時にはトリメチレン基、A がトリメチレン基の時にはエチレン基を形成し、 R^4 は水素である請求項 5 に記載の方法。

7. 式 (I) において、 R^1 は水酸基であり、A はエチレン基またはトリメチレン基であり、 R^2 及び R^3 は互いに直接結合して、A がエチレン基の時にはトリメチレン基、A がトリメチレン基の時にはエチレン基を形成し、 R^4 は水素である請求項 5 に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01209

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55, C07D217/02, C07D217/22, C07D217/24, C07D401/00, C07D405/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 57-156463 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd. and another), September 27, 1982 (27. 09. 82), & EP, A, 61673 & US, A, 4456757	1-7
A	JP, A, 61-227581 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd. and another), & EP, A, 187371 & US, A, 4678783	1-7
A	JP, A, 2-15067 (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd. and another), January 18, 1990 (18. 01. 90), & US, A, 4943581	1-7
A	JP, A, 2-273610 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), November 8, 1990 (08. 11. 90), (Family: none)	1-7
A	JP, A, 2-256617 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), October 17, 1990 (17. 10. 90), (Family: none)	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search September 8, 1993 (08. 09. 93)		Date of mailing of the international search report October 12, 1993 (12. 10. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01209

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	JP, A, 4-264030 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), September 18, 1992 (18. 09. 92), (Family: none)	1-7
A	EP, A, 457295 (Rockefeller Univ.), November 21, 1991 (21. 11. 91), & CA, A, 2042668	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁸ A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55, C07D217/02, C07D217/22, C07D217/24, C07D401/00, C07D405/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J.P. A. 57-156463 (旭化成工業株式会社 外1名) 27. 9月. 1982 (27. 09. 82) & EP. A. 61673 & US. A. 4456757	1-7
A	J.P. A. 61-227581 (旭化成工業株式会社 外1名) 9. 10月. 1986 (09. 10. 86) & EP. A. 187371 & US. A. 4678783	1-7
A	J.P. A. 2-15067 (北陸製薬株式会社 外1名)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 09. 93

国際調査報告の発送日

12.10.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

塚 中 直 子

4 C 7 4 3 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	18. 1月. 1990 (18. 01. 90) & U.S. A. 4 9 4 3 5 8 1	
A	J.P. A. 2-273610 (中外製薬株式会社) 8. 11月. 1990 (08. 11. 90) (ファミリーなし)	1-7
A	J.P. A. 2-256617 (旭化成工業株式会社) 17. 10月. 1990 (17. 10. 90) (ファミリーなし)	1-7
E	J.P. A. 4-264030 (旭化成工業株式会社) 18. 9月. 1992 (18. 09. 92) (ファミリーなし)	1-7
A	EP. A. 457295 (Rockefeller Univ.) 21 NOV 1991 (21. 11. 91) & CA. A. 2 0 4 2 6 6 8	1-7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ ~~BLURRED~~ OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ ~~SKEWED~~/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ ~~REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY~~
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.